



優先権主張
出願国 出願日 出願号
ハンガリー国 1973年7月12日 GO-1241

特 許 願

(2000円)

昭和49年7月9日

特許庁長官 斎藤 英 殿

1. 発明の名称

2-イミノ-チアソリジン誘導体及びその酸付加塩の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

3. 発明者

住所 ハンガリー国、1114 ブダペスト、ヴィラニイ ユー., 53

氏名 ラジオス トルディ

(外6名)

4. 特許出願人

住所 ハンガリー国、ブダペスト X., クレズストロイ ユー., 30

氏名 エギト ギオギスゼルヴェギスゼティ グヤール

代 表 者 ルドルフ ソオズ

代 表 者 ギオノ コロス

国籍 ハンガリー国

5. 代理人

住所 東京都港区芝罘平町13番地 静光虎ノ門ビル

電話 504-0721

氏名 弁理士 (6579) - 青 木 朗

(外2名)

方式 (2)



⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 50-37775

④公開日 昭50.(1975) 4. 8

②特願昭 49-77475

②出願日 昭49.(1974) 7. 8

審査請求 未請求 (全7頁)

庁内整理番号 7043 44

6762 44

7043 44

⑤日本分類

16 E351

30 B0

30 B4

⑥Int. Cl²

C07D221/02(1)

B61K 31/41

明 細 書

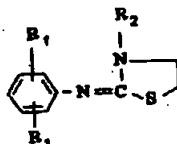
1. 発明の名称

2-イミノ-チアソリジン誘導体及びその酸

付加塩の製法

2. 特許請求の範囲

下記一般式(I):



(I)

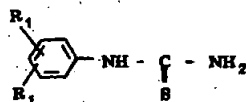
式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす。

を有する2-イミノ-チアソリジン誘導体、及びその酸付加塩の製法であつて、下記一般式(II):



式中、 R_2 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基、 Y はハロゲンを表わす。

の化合物を、100℃と200℃の間の温度で、下記一般式(III):



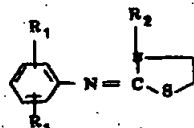
(II)

式中、 R_1 は直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす。

の化合物と反応させ、このようにして形成した上記一般式(I)の化合物を反応混合物から分離し、また所望により、前記化合物を非毒性の酸と反応することによりその酸付加塩に変えることを特徴とする製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は下記一般式(I):



(I)

式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキル基を表わす。

を有する2-イミノ-チアソリジン誘導体、及びその酸付加塩の新製を調製方法に関するものである

る。

上記一般式(1)に対応するいくつかの化合物は公知である。例えば、

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン(Magyar Kemiai Folyoirat) 78, 585 (1972)に開示されている。2-(2-トリルイミノ)-8-テトラ-ブチル-チアゾリジン及びその関連構造化合物はドイツ特許出願第2017969号に開示されている；この刊行物によるとこれらの化合物は抗外部寄生体活性を有している。

本発明者等は一般式(1)をもつ化合物が利尿促進活性及び催眠活性を有することを知らずも見出した。これらの化合物のうち、2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンは傑出した活性をもっている。投与量が少い場合には、この化合物は利尿促進活性を発揮し、他方服用量が多い場合には穏やかな催眠効果を発揮する。

この化合物の利尿促進活性を、修正リブシツツ法(C.M. Kagawa 及び J. Kalm: Arch. Int. Pharmacodyn. 187, 241/1962)にしたがつて経ネズミを使つて試験した。この試験によると、この化合物の比較的少ない経口投与ですでに服用量によつて尿分泌を増大させ、さらに投与量が増えると塩分排泄効果をもつ。この化合物の最小有効投与量は、経口的に投与する場合に、2mg/kgである。その活性度はクロルチアジド(6-クロロ-1,2,4-ベンゾチアジン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド)やヒドロクロルチアジド(6-クロロ-8,4-ジヒドロ-1,2,4-ベンゾチアジン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド)と同じ強さである。しかし2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの作用機構は上記した公知の利尿薬のそれとは完全に相違する。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの利尿促進活性に関するデータを、尿のNa⁺、K⁺、及びCl⁻イオン含有量

とそれから計算した比率をもつて、第1表に示す。

以下余白

第1表

試験化合物	投与量 mg/kg 経口	利尿尿 ml/ kg/5時間	尿のイオン含有量			Cl ⁻ /Na ⁺ +K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
			Na/umol/ kg/5h	K/umol/ kg/5h	Cl/umol/ kg/5h		
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	0.66	5.86	0.84	0.37	0.70	0.98	0.92
	2.0	9.74	1.01	0.48	1.35	0.91	2.10
	6.0	15.95	1.25	0.56	1.88	1.08	2.28
	18.0	21.28	1.81	0.67	2.47	1.08	2.70
	54.0	26.25	2.08	0.71	2.66	0.87	2.85
クロルチアジド	1.1	18.14	1.48	0.66	2.32	1.81	2.24
	8.8	14.91	2.40	0.74	3.41	1.09	2.24
	10.0	17.81	2.77	1.08	3.80	0.99	2.56
	80.0	17.79	2.12	1.28	4.66	1.07	2.54
	90.0	20.89	2.94	1.29	5.08	0.87	2.06
ヒドロクロルチアジド	0.87	5.26	1.60	0.72	2.90	1.25	2.22
	1.1	7.18	2.04	0.90	3.80	1.00	2.27
	8.8	9.88	2.28	0.92	4.08	1.26	2.48
	10.0	10.57	2.49	0.98	4.11	1.18	2.54
	80.0	11.72	2.92	0.92	4.52	1.25	2.22

投与量が高い場合(150mg/kg、経口)には、
2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-
-メチル-チアゾリジンに催眠活性を発揮する。
この化合物の催眠活性に関するデータを第8表及
び第8表に示す。

第8表

化合物	効果の持続期間 (時間)	鎮静催眠ED50 mg/kg、経口
2-(2,6-ジメチル- フェニル)-イミノ- 8-メチル-チアゾ リジン	0.5 1.0 2.0 2.0 5.0	150.0 150.0 200.0 200.0 225.0
ノキシロン (グルタルイミド)	5.0	640.0

第8表

ネズミに及ぼすヘキソバルビタール麻酔の相乗作用

投与量mg/kg	投与方法	睡眠時間の増加率
10.0	i.p.	4.5倍
20.0	i.p.	6.5倍
30.0	i.p.	18.0倍
20.0	p.o.	4.0倍
30.0	p.o.	10.0倍
50.0	p.o.	12.0倍

イ、即ち生理的睡眠の特徴を示しており、バルビ
ツール酸塩によつて惹起される脳電図変化と密接
に識別できる。

したがつて、2-(2,6-ジメチル-フェニル)-
イミノ-8-メチル-チアゾリジンは第1に利
尿剤として治療に使用することができるが、異な
る原因の睡眠不調の治療に対しても等しく適用す
ることができる。この両方の目的のためこの化合
物を、10ないし100mgの活性剤を含有する錠
剤の形で好ましく服用することができる。治療の
長さは治療すべき病状によつて相違するが、一般
に1ないし2ヵ月に及ぶ。

一般式(I)を有する2つの他の化合物、即ち2-
(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メ
チル-チアゾリジン及び2-(2,6-ジエチル-
フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジ
ンの利尿促進効果に関するデータを第4表に示す。
これらの化合物の利尿促進活性はC.M.Kagawa及び
J.Kalmによつて修正された(Arch.Int. Pharmacodyn.
187, 241-249/1962)リブシツツ

50mg/kg(1.7)のヘキソバル
ビタールソーダで処理した該動物
の平均睡眠時間は7.5分となる。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-
8-メチル-チアゾリジンは80mg/kgの経口投
与量ではネズミ又はその他の動物に深い睡眠を惹
起させない。外部刺激により動物を比較的容易に
目覚めさせることができる。

睡眠は脳中の活性剤の濃度に依存しそして脳中
に固定されるその最大濃度が約50%に減少した
後動物が目目を覚ますということが、アイソトープ
ラベリングによつて見出された。

経口投与により、この化合物は鎮静催眠効果を
示す。ネズミに及ぼすそのED50値は150mg
/kgにあたる。10, 20又は40mg/kgの投与
量では、その化合物はヘキソバルビタールの麻酔
活性を大量に増大させ、24時間以内に生体から
ほとんど完全に排泄される。

2-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-
8-メチル-チアゾリジンで処理したネズミ及び
ネコの脳電図はゆつくりしたデルタアクティビテ

法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 79, 97-
110/1948)によつて試験した。このデー
タはこれらの化合物もまた好ましい利尿促進活性
を有していることを示している。

試験化合物	投与量 mg/kg 経口	排泄した尿量		
		ml/kg/bh	T-C	T/HCT
2-(2,6-ジメチル- フェニル)-イミノ-8- -メチル-チアゾリジン	25	26.22	17.57	1.48
2-(2,6-ジメチル- フェニル)-イミノ-8- -メチル-チアゾリジン	25 100	2.58 2.58	0.26 5.60	0.40 1.05
2-クロロ-1,2,4- ベンゾチアゾリジン-7 -スルホニル-1,1- ジオキシド	10 80	17.81 17.79	8.10 8.59	2.10 2.17

T=試験した化合物

C=対照標準

HCT=2mg/kgの経口投与で服用したヒドロクロ
ルチアジド(照 質)

一般式(I)をもつ公知の代表的な化合物はドイツ
特許明細 第2017696に示したがつて次のよ
うにして調整される：

- (a) 適当なチオ尿素を強酸の存在で環化させる；又は
- (b) 適当なチオ尿素を1,8-ジハロエタンと反応させる；又は
- (c) 適当なアリールアミンを8-チオノ-チアゾリジン又は8-イミノ-チアゾリジンと反応させる；又は
- (d) 適当な8-アリールアミノ-8²-チアゾリンを反応性エステル誘導体、例えばアルコールのハロゲン化物又は硫酸塩、とN-アルキル化する。

しかしながらこれらの方法はいくつかの観点から不利でありかつ適切でない。例えば、出発物質として使用されるイソチオシアン酸塩及びチオホスゲンは非常に有毒で、調整するのが困難である。またこれら公知のいずれの方法によつても、得られる最終生成物の収率が低い。

さらに実験によつて証明されるように、製法(b)及び(d)は所望する一般式(I)の化合物を少しも生成しない(例えば、製法(b)に対してはテトラヘド

をもつ化合物と反応し、一般式(I)に対応する目的化合物を与えるという認識に基づいている。

この認識はドイツ特許明細書第1178675号を考慮すると非常に驚くべきことである。そして該特許明細書によると1-フェニル-チオ尿素と8-ハロプロピルアミン塩との反応は相当する8-フェニル-アミノ-8H-5,6-ジヒドロ-1,8-チアジンを形成させる(しかしながら、明細書には収量は与えられていない)。

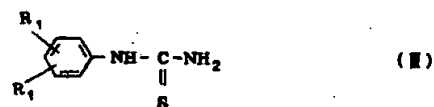
即ち、本発明にしたがって使用される一般式(II)の第8エチルアミンの塩基度は可成り相違するので、精造においても環寸法においてもチアジンとは相違する一般式(I)のチアゾリジンが形式的に類似の反応で形成されうるといふことは考えられない。即ち、アミンの塩基度はこの反応の最終段階で決定的な役割をもち、ここでハロゲン化アンモニウムは最初の段階で形成したアミノアルキル・イソチウロニウム塩から除去される。

文献から、高温高圧の一般式(II)の第8アミンから形成したイソチウロニウム塩は少ししか解離し

ン・レターズ (Tetrahedron Letters) 第2, 181-185/1970及びハンガリー特許明細 第158848号、製法(d)に対してはマジャール・ケミアイ・フオリヨイラート (Magyar Kémiai Polyciust) 78, 585/1972を参照]。

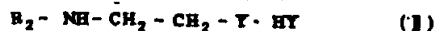
本発明は一般式(I)をもつ化合物の新規な製法を提供することにある。そして本発明によつて、上記した欠点を除去でき、また目的とする生成物を、容易に入手しうる出発物質から簡単な方法でかつ良好な収率で得ることが出来る。

本発明は、一般式(II)をもつチオ尿素：



〔式中、R₁は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基を表わす。〕

が、加熱下で、一般式(I)：



〔式中、R₂は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基、Yはハロゲンを表わす。〕

なく、したがって環化を受けないということがむしろ予想される。これと比較して、本発明者等の経験によると一般式(I)の化合物は相当するN-アルキルアミノ-エチルクロライド塩から優れた収率で形成される。

したがって、本発明は、一般式(II)の化合物——ここでR₂は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基、Yはハロゲンを表わす——を、一般式(I)の化合物——ここでR₁は直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基を表わす——と、100℃と200℃の間の温度で反応させる段階、及びこのようにして形成された一般式(I)の化合物——ここでR₁及びR₂はそれぞれ直鎖又は分枝C₁₋₄アルキル基を表わす——を反応混合物から分離する段階を含んで構成される、一般式(I)の化合物及びその微付加塩の新規な製法に関する。

本発明の特に好ましい方法によると、一般式(II)のチオ尿素を、一般式(I)の第8アミノエチルハロゲン化物塩の存在で、100ないし200℃の温度に加熱する。80ないし200分の加熱後、反応混合物を冷却し、希塩酸に溶解する。この溶液

を水酸化アンモニウムでアルカリ性とし、分離したチアゾリジン塩基を単離する。得られた化合物は再結晶によつて、必要な場合、非毒性の酸、例えば塩酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸等で形成せしめたその酸付加塩へ変換することによつて精製することができる。

溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド又はシクロヘキサノールの溶媒の存在で反応物質を加熱し、次いで使用した溶媒を除去することによつても処理することができる。粗チアゾリジン塩基はまた分別蒸留によつても精製することができる。

出発物質として使用される一般式(II)の化合物は公知の方法によつて得ることができる〔たとえば R. C. Elderfield のヘテロサイクリック・コンパウンズ (Heterocyclic Compounds) 第5巻、第685頁、発行所ジエイ・ウィリー・アンド・サンズ (ニューヨーク)、1957年参照)。一般式(II)の化合物も同様に公知の方法によつて得ることができる (C.A. 69, 51594/1968)。

本発明に係る方法の主な利点は次の通りである：

- (i) 容易に入手しうる出発物質を使用する、
- (ii) 爆発性又は有毒な材料を使用しない、
- (iii) 目的生成物を単純な方法により収率よく得ることができる。

本発明をさらに次の非制限的な実施例によつて説明する。

実施例 1.

2 - (2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン

〔方法 A〕

1 - (2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 82.5 g を、8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.2 g とすりつぶし、この混合物をフラスコ中へ入れ、200℃で80分間加熱した。この混合物を冷却し、8%塩酸に溶解し、加熱下で炭素で脱色し、濾過し、そして濾過液を冷却して水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。アルカリ混合物を一晩放置した。その後、固形物を濾別しそして水で洗浄した。首記の化合物 20 g (78%) が得られた；融点 55~57℃。希

薄な水メタノール溶液から再結晶すると、該物質は 57~59℃で溶融する。

この方法で得られたチアゾリジン塩基 80 g をベンゼン 80 ml に溶解し、その後、塩酸のイソプロパノール溶液を冷却しながら添加し、19.8 g (95%) の 2 - (2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン塩酸塩を分離した；融点 258~255℃。

〔方法 B〕

1 - (2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 82.5 g と 8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.2 g をジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、この溶液を2時間還流した。溶媒を真空蒸発し、残査を水に溶解し、その水溶液を冷却下で水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。首記の化合物が 20.5 g (74.8%) 得られた；融点 58~60℃。

〔方法 C〕

1 - (2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素

16.2 g をシクロヘキサノール 150 ml に溶解し、この溶液を2時間還流した。溶媒を真空蒸発し、残査を水に溶解した。この水溶液を加熱下で炭素で脱色し、濾過し、そして濾液を冷却下で水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。シロップ状物質を分離し、それを放置して固形化した。固形物をクロロホルムに溶解し、この溶液を炭酸ソーダで乾燥し、溶媒を真空蒸発し、そして残査を真空蒸留した。首記の化合物が 19.0 g (70.8%) 得られた；沸点 170-172℃/1.2 mmHg、融点 59-60℃。

実施例 1 の方法 A ないし C で述べたように処理して、第 5 表に掲げた化合物が得られた。

以下余白

第 5 表

実施例 号	化 合 物	物理的特性
2	2-(2,8-ジメチル-フエニ ル)-イミノ-8-メチル-チア ゾリジン	沸点: 142°C/0.2mmHg
	2-(2,8-ジメチル-フエニ ル)-イミノ-8-メチル-チア ゾリジンヒドロクロリド	融点: 221-228 °C
3	2-(2,6-ジエチル-フエニル)- イミノ-8-メチル-チアゾリ ジン	沸点: 148- 149°C/0.4mmHg
	2-(2,6-ジエチル-フエニ ル)-イミノ-8-メチル-チア ゾリジンヒドロクロリド	融点: 239-240°C
4	2-(2,6-ジメチル-フエニ ル)-イミノ-8-エチル-チア ゾリジン	融点: 29-31°C 沸点: 166- 168°C/1mmHg
5	2-(2,6-ジエチル-フエニ ル)-イミノ-8-エチル-チア ゾリジン	沸点: 147°C/0.85mmHg
	2-(2,6-ジエチル-フエニ ル)-イミノ-8-エチル-チ アゾリジンヒドロクロリド	融点: 183-185°C
6	2-(2,6-ジメチル-フエニル)- イミノ-8-ブチル-チアゾリ ジン	融点: 82-84°C 沸点: 176- 180°C/2mmHg

特開昭50-37775 冊

本発明の好ましい実施態様は次の通りである：
反応を溶液中、好ましくはジメチルホルムアミ
ド又はシクロヘキサノール中で行うことを特徴と
する特許請求の範囲に記載した方法。

特許出願人

エグト ギオギスゼルゲギエスゼツ
グヤール

特許出願代理人

弁理士 青 木 昭
弁理士 西 館 和 之
弁理士 山 口 昭 之

6. 願付書類の目録

- | | |
|----------------|-----------|
| (1) 願 書 調 本 | 1 通 |
| (2) 明 細 書 | 1 通 |
| (3) 図 面 | 1 通 / 行別紙 |
| (4) 委任状及び訳文 | 各 1 通 |
| (5) 優先権証明書及び訳文 | 各 1 通 |

7. 前記以外の発明者または代理人

(1) 発 明 者

- 住所 ハンガリー国、1115 ブダペスト、スザカシフ
アルバド ユー., 60/エー
氏名 カタリン スズイラギイ
- 住所 ハンガリー国、1022 ブダペスト、トビス ユー.,
32/ビー
氏名 ジョセフ レイター
- 住所 ハンガリー国、1091 ブダペスト、クロイ ユー., 43
氏名 イストヴァン トト
- 住所 ハンガリー国、1113 ブダペスト、バルトク ペラ
ユー., 90
氏名 ジョズセフ ボルシ
- 住所 ハンガリー国、1067 ブダペスト、ルダス ラスズロ
ユー., 43
氏名 ジョズセフ スズケリ
- 住所 ハンガリー国、1116 ブダペスト、スザバトサグ ユー., 65
氏名 イング スジャファー

(2) 代 理 人

- 住所 東京都港区芝罘平町13番地新先虎ノ門ビル
電話 504-0721
- 氏名 弁理士(7210) 西 館 和 之
- 住所 同 所
- 氏名 弁理士(7107) 山 口 昭 之

手続補正書(自発)

昭和49年8月16日

特許庁長官 齋藤 英雄 殿

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第 77475 号

2. 発明の名称

2-イミノ-チアゾリジン誘導体及び
その酸付加塩の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

~~住所~~2 字削除
2 字削除~~英名~~ エギト ビオギスセルグニギエスセティ グァール
(名称)

4. 代理人

住 所 東京都港区芝罘平町13番地
静光虎ノ門ビル 電話(504)0721

氏 名 弁理士(6579) 青 木 朗

(外 2 名)

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

明細書第6頁第1表の「炭のイオン含有量」
の欄を次のように訂正します。

補正前	補正後
Na/umol/ /kg/5h	Na/μmol/ /kg/5h
K/umol/ /kg/5h	K/μmol/ /kg/5h
Cl/umol/ /kg/5h	Cl/μmol/ /kg/5h